

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



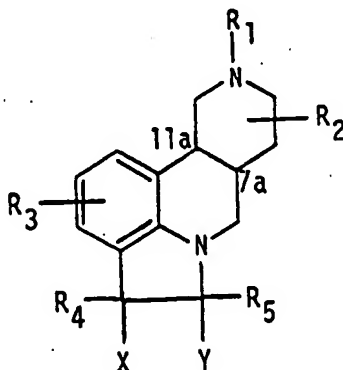
Europäisches Patentamt

European Patent Office

Office européen des brevets

⑪ Veröffentlichungsnummer: **0 473 550 A1**

⑫

**EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**⑳ Anmeldenummer: **91810667.5**⑥ Int. Cl.<sup>6</sup>: **C07D 471/16, A61K 31/47,**  
**// (C07D471/16, 221:00,**  
**221:00, 209:00)**㉔ Anmeldetag: **21.08.91**③① Priorität: **27.08.90 DE 4027018**  
**27.08.90 DE 4027015**④③ Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
**04.03.92 Patentblatt 92/10**④④ Benannte Vertragsstaaten:  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**⑦① Anmelder: **SANDOZ LTD.**  
**Lichtstrasse 35**  
**CH-4002 Basel (CH)**④④ **BE CH DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE**⑦① Anmelder: **SANDOZ-PATENT-GMBH**  
**Humboldtstrasse 3**  
**W-7850 Lörach (DE)**④④ **DE**⑦① Anmelder: **SANDOZ-ERFINDUNGEN**  
**Verwaltungsgesellschaft m.b.H.**  
**Brunner Strasse 59**  
**A-1235 Wien (AT)**④④ **AT**⑦② Erfinder: **Nozulak, Joachim**  
**In der Ziegelei 1**  
**W-7843 Heitersheim (DE)**⑤④ **Indolonaphthyridine.**⑤⑦ **Indolonaphthyridine der Formel I,**

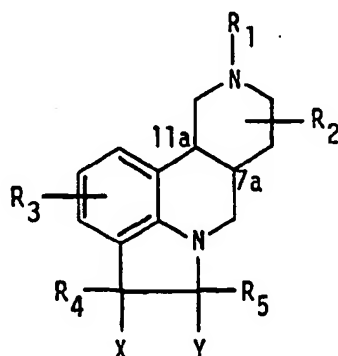
I

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_5$ ,  $X$  und  $Y$  wie in der Beschreibung definiert sind, ihre Herstellung und Anwendung als Therapeutika.

EP 0 473 550 A1

Gegenstand der vorliegenden Anmeldung sind neue 7a,8,9,10,11,11a-H xahydro- und 4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-indolo[1,7-bc]-[2,6]naphthyridine, ihre Herstellung und Anwendung bei der therapeutischen Behandlung.

Dies im folgend n als neue Verbindungen bezeichneten Substanzen entsprechen insbesondere der Formel I.



I

worin

R<sub>1</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonylalkyl, Arylcarbonylalkyl, Aralkyl oder gegebenenfalls durch Alkyl oder Aryl mono- oder disubstituiertes Carbamoylalkyl bedeutet,

R<sub>2</sub> für eine der unter R<sub>1</sub> angegebenen Bedeutungen steht und zusätzlich Trifluormethyl, Alkoxy oder Alkylthio bedeuten kann,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>6</sub> unabhängig voneinander je Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl bedeuten und

X und Y je für Wasserstoff stehen oder zusammen eine einfache Bindung bilden, in Form der freien Basen oder von Säureadditionssalzen.

Die neuen Verbindungen können je nach den vorhandenen Substituenten zwei (in Stellung 7a und 11a) oder mehr asymmetrische Kohlenstoffatome aufweisen. Die Erfindung beinhaltet alle daraus entstandenen Stereoisomere sowie ihre Gemische, beispielsweise die Racemate der Enantiomere.

In Stellung 7a und 11a können die neuen Verbindungen sowohl ciswie auch trans-verknüpft sein.

Die in den neuen Verbindungen enthaltenen Alkyl-, Alkoxy- und Alkylthiogruppen sowie die Alkylteile in den Alkylcarbonylalkyl, Arylcarbonylalkyl, Aralkyl und gegebenenfalls substituierten Carbamoylalkyl-Gruppen enthalten 1 bis 4 Kohlenstoffatome.

Ein Arylrest in einer Arylcarbonylalkyl-, Aralkyl- oder Arylcarbamoylalkylgruppe steht für ein gegebenenfalls durch oben definiertes Alkyl, Alkoxy oder Alkylthio mono-, di- oder trisubstituierter fünf- oder sechsgliedriger, gesättigter, ungesättigter oder aromatischer carbocyclischer Ring, wobei ein oder zwei Kohlenstoffatome durch Stickstoff ersetzt sein können.

**Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom oder Jod.**

Die in den neuen Verbindungen enthaltenen, vorstehend definierten Alkyl-, Alkoxy- und Alkylthiogruppen enthalten vorzugsweise 1 oder 2 Kohlenstoffatome und stellen insbesondere Methyl, Methoxy und Methylthio dar.

Ein vorstehend definiertes Halogen steht vorzugsweise für Fluor oder Chlor.

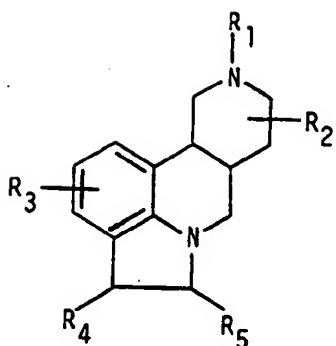
R<sub>1</sub> steht vorzugsweise für Alkyl, insbesondere Methyl. R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> stehen vorzugsweise für Wasserstoff. Bevorzugt stehen X und Y je für Wasserstoff.

Die Erfindung umfasst z.B. eine Gruppe von Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X und Y je Wasserstoff bedeuten, in Form der freien Basen oder von Säureadditionssalzen.

Ferner umfasst die Erfindung eine Gruppe von Verbindungen der Formel I, worin R<sub>1</sub> Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> je Wasserstoff bedeuten und X und Y zusammen eine einfache Bindung bilden, in Form der freien Basen oder von Säureadditionssalzen.

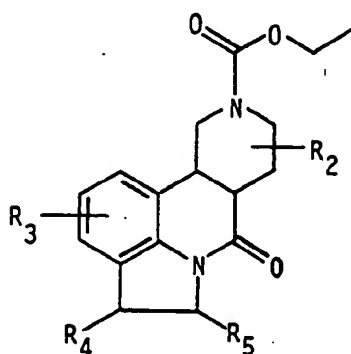
Die bevorzugte V rbindung ist das (+)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

a) zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ia, b)



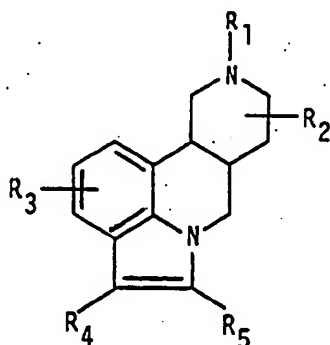
Ia

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  obige Bedeutung besitzen, in Verbindungen der Formel II,



II

worin  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  obige Bedeutung besitzen, die 10-Ethoxycarbonylgruppe unter Reduktion der 7-Oxogruppe durch die Gruppe  $R_1$  ersetzt, oder  
b) zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ib,



Ib

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  obige Bedeutung besitzen, Verbindungen der Formel Ia oxidiert, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Basen oder in Säureadditionssalzform gewinnt.

Die Reaktion gemäss Verfahren a) kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden.

Zur Einführung einer Methylgruppe kann die Ethoxycarbonylgruppe z.B. mittels Aluminiumhydrid oder komplexen Aluminiumhydriden wie Lithiumaluminiumhydrid reduziert werden.

Zur Einführung in r höh ren Alkylgrupp od r ein r substituiert n Alkylgrupp kann zuerst die Ethoxygruppe abgespaltet und dann das r haltene Amin alkyliert werden.

Die Oxidation der Verbindungen der Formel Ia gemäss V rfahren b) kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden, zum B ispiel mittels Manganoxid. Es können auch O<sub>2</sub>/Kobaltsalze in M thanol, Palladiumdichlorid in Triethylamin oder Benzolseleninsäureanhydrid verw ndet werden.

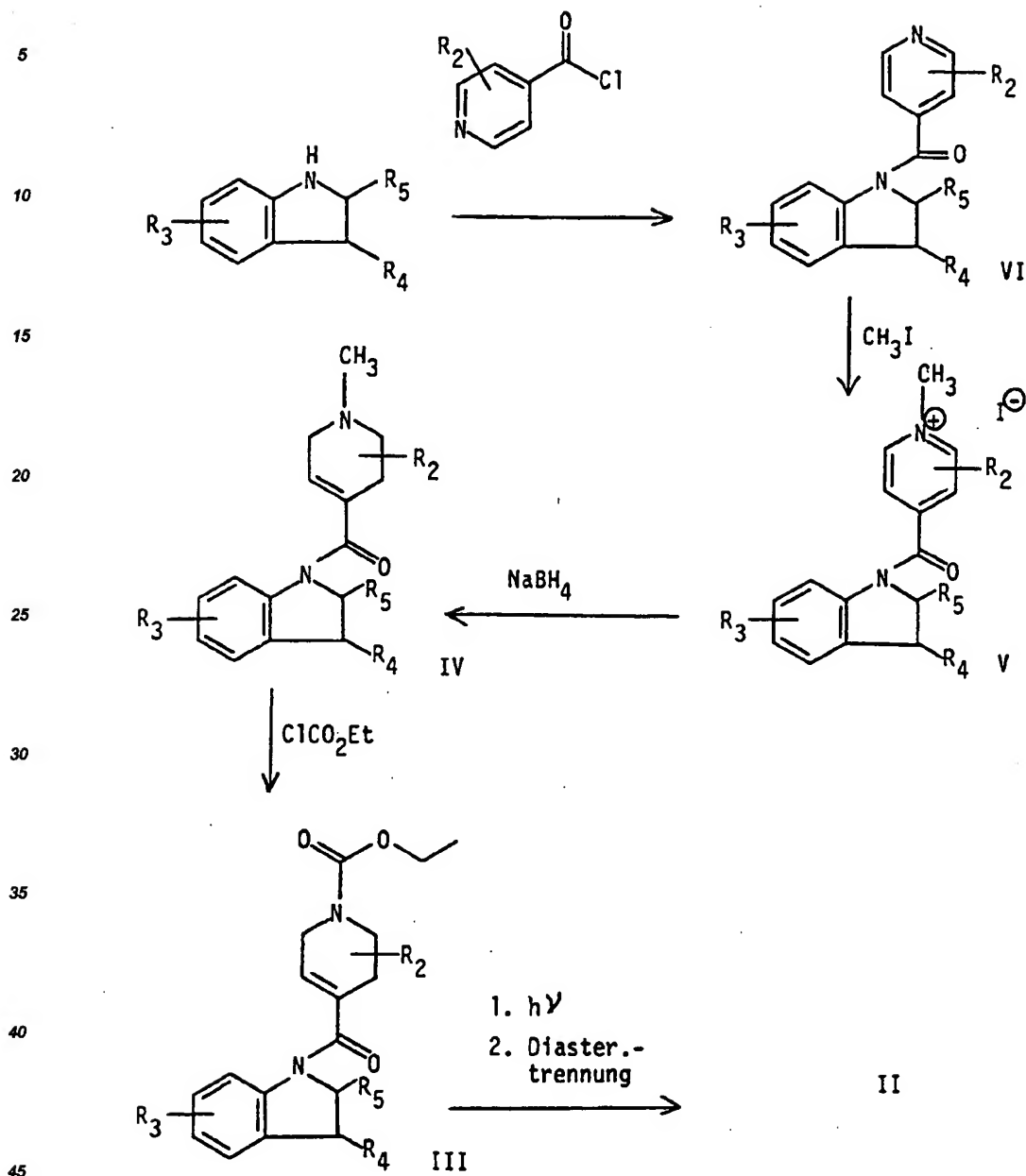
Die Aufarbeitung der erhaltenen Reaktionsgemische und die Reinigung der so gewonnenen Verbindungen der Formel I kann nach an sich bekannten Methoden durchgeführt werden.

Aus den freien Basen lassen sich in bekannter Weise Säureadditionssalze herstellen und umgekehrt.

Die erfindungsgemässen Verfahren können mit Ausgangsprodukten in Form der individuellen, optisch aktiven Isomeren oder deren Isomergemische, besonders deren Racemate, erfolgen und führen dann zu den entsprechenden Endprodukten.

Die Racemate können in die individuellen, optisch aktiven Komponenten gespalten werden, wobei bekannte Methoden zur Anwendung gelangen, z.B. via vorübergehende Säureadditionssaltbildung mit optisch aktiven Säuren, z.B. (+)-[bzw. (-)]-Di-O,O'-p-toluoyl-D-(-)-[bzw. L-(+)]-weinsäure, und fraktionierter Kristallisation der diastereoisomeren Säureadditionssalze.

Die Ausgangsverbindungen der Formel II können ausgehend von Isonicotinsäurechlorid (bekannt aus Beilstein 4 Vol. 22/1, S. 526) und Indolin (bekannt aus Beilstein 4, Vol. 20/4, S. 2896) oder von nach an sich bekannten Methoden herstellbaren Derivaten davon, nach dem folgenden Reaktionsschema, z.B. wie im Beispiel 1 unter a) bis e) beschrieben, hergestellt werden:



Die 7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro- und 4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridine und ihre physiologisch verträglichen Säureadditionssalze, im folgenden als erfindungsgemässe Verbindungen bezeichnet, weisen im Tierversuch interessante pharmakologische Eigenschaften auf und können daher als Heilmittel verwendet werden.

Insbesondere bewirken die erfindungsgemässen Verbindungen eine antagonistische Wirkung an den zentralen 5HT-1C Rezeptoren.

Die erfindungsgemässen Verbindungen weisen eine stark ausgeprägte Bindungsaffinität zu zentralen 5HT-1C Rezeptoren auf, die nach der Methode von D. Hoyer et al., Eur. J. Pharm., 118, 13 - 23 (1985) gemessen wurde. Die

Verbindung des nachfolgenden Beispiels 5 hat in diesem Versuch einen pKD-Wert von 7,8.

Ferner antagonisieren die erfindungsgemässen Verbindungen die in Ratten durch Verabreichung von m-Chlorophenyl-piperazin (mCPP) nach der Methode von G. A. Kinnett und G. Curzon, Br. J. Pharmacol., 94, 137 - 147 (1988) hervorgerufene Hypolokomotion. Diese Aktivität wird bei Dosen von ca. 0,5 bis 30 mg/kg p.o. festgestellt. Die Verbindung des nachfolgenden Beispiels 5 hat in diesem Versuch einen ED<sub>50</sub>-Wert von 3 mg/kg p.o.

Aufgrund dieser Wirkungen können die erfindungsgemässen Verbindungen für die prophylaktische Behandlung der Migräne oder für die Behandlung von Störungen wie z.B. Angst, Depression, Schizophrenie, Autismus, Panikattacken, Zwangskrankheiten, Priapismus, Bulimie und Zuständen mit erhöhtem intracranialem Druck eingesetzt werden.

Eine geeignete Tagesdosis liegt im Bereich von etwa 0,5 bis 300 mg der Substanz, geeignete Dosierungsformen für z.B. orale Anwendungen enthalten im allgemeinen ungefähr 0,10 bis 150 mg wirksame Substanz neben festen oder flüssigen Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln.

Als Heilmittel können die erfindungsgemässen Verbindungen allein oder in geeigneter Arzneiform mit pharmakologisch indifferenten Stoffen verabreicht werden.

Gegenstand der Erfindung sind auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die die erfindungsgemässen Verbindungen als Wirkstoffe enthalten. Für ihre Herstellung können die in der Pharmazie gebräuchlichen Hilfs- und Trägerstoffe verwendet werden. Geeignete galenische Formen sind z.B. Tabletten, Kapseln und Tropfungen.

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung. Temperaturen erfolgen in Celsiusgraden und sind unkorrigiert.

#### **BEISPIEL 1: cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin**

2,03 g (53,4 mmol) Lithiumaluminiumhydrid (es kann auch Aluminiumhydrid verwendet werden) werden bei 0 ° in absolutem Tetrahydrofuran vorgelegt. Anschliessend tropft man eine Lösung von 1,61 g (5,36 mmol) cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7-oxo-7H-indolo-[1,7-bc][2,6]naphthyridin-10-carbaminsäureethylester in absolutem Tetrahydrofuran ein. Die Reaktionsmischung wird drei Stunden zum Rückfluss erhitzt und anschliessend 12 Stunden bei Raumtemperatur stehen gelassen. Danach kühlt man auf -20 ° und tropft Wasser in die Reaktionslösung. Das Produkt wird mit Toluol extrahiert. Die Toluolphase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält als gelbes Öl cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin. Das Rohprodukt wird in Aceton gelöst und mit der äquivalenten Menge Malonsäure versetzt. Man erhält nach Kristallisation aus Methanol/Aceton das cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin-malonat mit dem Schmelzpunkt 158 - 159 °.

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

##### **a) 2,3-Dihydro-1-(4-pyridinylcarbonyl)-1H-indol**

327 g (2,05 mol) Isonicotinsäurechloridhydrochlorid werden in Methylenchlorid vorgelegt (das Hydrochlorid wird durch Umsetzung von Isonicotinsäurehydrochlorid in Thionylchlorid nach üblichem Verfahren hergestellt). Zur Lösung tropft man bei 20 ° 532 ml (3,69 mol) Triethylamin und anschliessend 206 ml (1,84 mol) Indolin in Methylenchlorid gelöst zu. Man lässt die Mischung 16 Stunden bei 20 ° ruhen. Danach wird der Ansatz mit Wasser gewaschen, die organische Phase wird getrocknet und eingedampft. Man erhält 2,3-Dihydro-1-(4-pyridinylcarbonyl)-1H-indol mit dem Schmelzpunkt 127 - 128 ° (Kristallisation aus Methylenchlorid/Ethanol/Hexan).

##### **b) 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl-carbonyl)-1-methylpyridiniumiodid**

224 g (1 mol) 2,3-Dihydro-1-(4-pyridinylcarbonyl)-1H-indol werden in Aceton suspendiert. Man erhitzt zum Rückfluss und tropft 137,6 ml (2,21 mol) Methyljodid zu. Nach 45 Min. erfolgt eine erneute Zugabe von 68,8 ml (1,1 mol) Methyljodid. Die Reaktionsmischung wird weitere 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Danach wird das auskristallisierte Produkt abfiltriert, mit Ether gewaschen und getrocknet. Man erhält in Form gelber Kristalle 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl-carbonyl)-1-methylpyridinium-iodid mit dem Schmelzpunkt 242 - 243 ° (Kristallisation Aceton/Ether).

##### **c) 2,3-Dihydro-1-(1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-4-pyridinylcarbonyl)-1H-indol**

308 g (0,84 mol) 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl-carbonyl)-1-methylpyridinium-iodid werden in Ethanol suspendiert. Die Lösung wird auf +10 ° g kühlt. Unter intensivem Rühren tropft man eine Mischung von 95,9 g (2,52 mol) Natriumborhydrid in 960 ml Wasser und 96 ml 30%ige Natronlauge ein. Anschliessend lässt man 2 Stunden bei Raumtemperatur ruhen. Danach wird die Reaktionsmischung am Rotationsverdampfer eingedunstet. Der Rückstand wird mit Eiswasser und Methylenchlorid versetzt. Die organische Phase wird abgetrennt und das Produkt daraus mit 2 n Salzsäure extrahiert. Die salzsaure, wässrige Lösung wird mit 30%iger Natronlauge alkalisiert und das Produkt mit Methylenchlorid extra-

hert. Die organisch Phas wird getrocknet und ingedampft. Man erhaelt 2,3-Dihydro-1-(1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-4-pyridinylcarbonyl)-1H-indol mit dem Schmelzpunkt 70 - 72 ° (Kristallisation aus Ether/Petrolther).

d) 4-(2,3-Dihydro-1H-Indol-1-yl-carbonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridin-carbaminsaeure-ethyl-ester  
145,4 g (0,6 mol) 2,3-Dihydro-1-(1,2,3,6-tetrahydro-1-methyl-4-pyridinylcarbonyl)-1H-indol werden in Toluol vorgelegt. Dazu gibt man 156,6 ml N-Ethyl-diisopropylamin und erwärmt auf 80 °. Bei gleicher Temperatur tropft man zur Reaktionsmischung eine Lösung von 196,8 ml (2,1 mol) Chlorameisensäureethylester in Toluol ein. Man lässt 2 Stunden bei 80 ° rühren und kühlt anschließend auf 0 ° ab. Der Ansatz wird mit Wassereis versetzt und mit 2 n Salzsäure gewaschen. Die Toluolphase wird abgetrennt, getrocknet und eingedampft. Man erhält 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl-carbonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridin-carbaminsäureethylester mit dem Schmelzpunkt 112 - 113 ° (Kristallisation aus Methyl-tert.butylether/Ether).

e) cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7-oxo-7H-Indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin-10-carbaminsäureethylester

2,0 g (6,7 mmol) 4-(2,3-Dihydro-1H-indol-1-yl-carbonyl)-1,2,3,6-tetrahydro-1-pyridin-carbaminsäureethylester werden in Toluol unter Rühren und Argon mit einer 400 Watt Quecksilber-Hochdrucklampe bestrahlt. Das Reaktionsgefäß wird mit fließendem Wasser gekühlt. Im Abstand von 12 Stunden wird die Tauchlampe gereinigt und die Reaktionslösung mit 3 Mol% Aktivkohle behandelt und über Hyflo filtriert. Nach insgesamt 50 Stunden Bestrahlung wird das Toluol abgedampft. Das Rohprodukt wird säulenchromatographisch (Kieselgel) gereinigt und dabei die cis/trans-Diastereomere getrennt. Man erhält als Öl cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7-oxo-7H-Indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin-10-carbaminsäureethylester. IR(CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) :  $\nu$  = 1665 cm<sup>-1</sup> (Amid C=O); 1690 cm<sup>-1</sup> (Carbamat C=O).

<sup>1</sup>H-NMR(D<sub>6</sub>-DMSO), 360 MHz :  $\delta$  (ppm) = 1,20 (t, J = 7,5 Hz; 3H, Carbamat-CH<sub>3</sub>); 4,08 (q, J = 7,5 Hz; 2H, Carbamat-CH<sub>2</sub>).

#### BEISPIEL 2: trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin

Die Herstellung entspricht der für das cis-Diastereomer (Beispiel 1). Man erhält trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin mit dem Schmelzpunkt 102 - 103 ° (Ether/Hexan). Als Malonat mit dem Schmelzpunkt 155 - 156 ° (Aceton/Methanol).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

#### trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7-oxo-7H-Indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin-10-carbaminsäureethylester

Die Herstellung entspricht der für das cis-Diastereomer (Beispiel 1 e). Man erhält trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7-oxo-7H-Indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin-10-carbaminsäureethylester mit dem Schmelzpunkt 132 - 133 ° (Kristallisation aus Methyl-tert.butylether).

Analog zu Beispiel 1 werden folgende Verbindungen der Formel I hergestellt:

Beispiel	R	Konfig.	Smp. des Dihydrochlorids
3	Ethyl	(±)-cis	280 - 281 °
4	n-Propyl	(±)-cis	294 - 296 °

#### BEISPIEL 5: (+)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-Indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin

13,57 g (59 mmol) (+)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin (Herstellung siehe Beispiel 1) werden in Aceton gelöst. Man versetzt die Lösung mit 23,92 g (59 mmol) (-)-Di-O,O'-p-toluyll-L-weinsäure-monohydrat in Aceton. Die Lösung wird eingedunstet, mit Ether versetzt und das auskristallisierte Salz abfiltriert und mit Aceton/Ether gewaschen. Das Salz wird bis zum konstanten Dreh-



wert aus Ethanol/Aceton umkristallisiert [Die Mutterlaugen werden zur Gewinnung des (-)-Enantiomers (Beispiel 6) separat gesammelt]. Man erhält das (-)-Di-O,O'-p-toluyll-L-tartrat mit dem Schmelzpunkt 158-159 ° und dem Drehwert -46 ° (c = 0,5, Methanol). Aus dem Drehwert-konstanten Kristallisiert wird durch Zugabe von Eis/konz. Ammoniak-Lösung und Methylenchlorid die Base freigesetzt. Man erhält (+)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin mit dem Drehwert +132 ° (c = 0,5; Methanol). Die Base kristallisiert als Malonat mit dem Schmelzpunkt 129 - 130 ° (Kristallisation aus Aceton/Ether) und dem Drehwert +71 ° (c = 0,5; Methanol).

#### **BEISPIEL 6: (-)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin**

Herstellung aus (+/-)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin (Beispiel 1) oder aus den gesammelten Mutterlaugen der (+)-Enantiomeren-Gewinnung unter Verwendung von (+)-Di-O,O'-p-toluyll-D-weinsäure. Verfahren analog der Herstellung des (+)-Enantiomeren (Beispiel 5). Man erhält das (+)-Di-O,O'-p-toluyll-D-tartrat mit dem Schmelzpunkt 160 - 161 ° (Methanol/Aceton) und dem Drehwert +46 ° (c = 0,5, Methanol). Nach Freisetzung der Base erhält man (-)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin mit dem Drehwert -130 ° (c = 0,5, Methanol). Die Base kristallisiert als Malonat mit dem Schmelzpunkt 129-130 ° (Aceton/Ether) und dem Drehwert -75 ° (c = 0,5, Methanol).

#### **BEISPIEL 7: cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin**

200 mg (0,9 mmol) cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin (Beispiel 1) werden in Methylenchlorid gelöst. Unter Rühren addiert man bei 20 ° 2,00 g Mangan(IV)oxid (gefaellt aktiv). Man laesst 4 Stunden bei Raumtemperatur rühren, filtriert die Reaktionsmischung anschließend über Hyflo und dampft das Methylenchloridfiltrat ein. Man erhält nach Kristallisation aus Ether cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin mit dem Schmelzpunkt 125 - 126 °. 1H-NMR, 360 MHz (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2,31 (s; 3H, 10-N-CH<sub>3</sub>). Die Verbindung hat als Hydrogenfumarat den Schmelzpunkt 127 ° (Zers.).

#### **BEISPIEL 8: trans-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin**

Die Herstellung entspricht der des cis-Diastereomeren (Beispiel 7). Man erhält trans-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin mit dem Schmelzpunkt 143 - 145 ° (Kristallisation aus Ethanol). 1H-NMR, 360 MHz (CDCl<sub>3</sub>): δ (ppm) = 2,45 (s; 3H, 10-N-CH<sub>3</sub>); 6,44 (m; 1H, C-4-H).

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt hergestellt werden:

##### **a) trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7-oxo-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin-10-carbaminsäureethylester**

Die Herstellung entspricht der fuer das cis-Diastereomer (Beispiel 1 a). Man erhält trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7-oxo-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin-10-carbaminsäureethylester mit dem Schmelzpunkt 132 - 133 ° (Kristallisation aus Methyl-tert.butylether).

##### **b) trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin**

Die Herstellung entspricht der fuer das cis-Diastereomer (Beispiel 1). Man erhält trans-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin mit dem Schmelzpunkt 102 - 103 ° (Ether/Hexan). Als Malonat mit dem Schmelzpunkt 155 - 156 ° (Aceton/Methanol).

Analog zu Beispiel 7 werden auch folgende Verbindungen der Formel I hergestellt, worin R<sub>2</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>6</sub>, X und Y Wasserstoff bedeuten:

Beispiel	R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	Konfig.	Sup.
9	Ethyl	H	(±)-cis	156 - 158 ° (Hydrogenmaleinat)
10	n-Propyl	H	(±)-cis	105 - 107 ° (Hydrogenmaleinat)
11	Methyl	2-Cl	(±)-trans	324 ° (Zers.) (Hydrochlorid)

**BEISPIEL 12: (-)-cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin**

16,10 g (71 mmol) (+/-)-cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin (Herstellung siehe Beispiel 7) werden in Aceton geloest. Man versetzt diese Loesung mit 28,80 g (71 mmol) (-)-Di-O,O'-p-toluyll-L-weinsaeure-monohydrat (in Aceton). Die Loesung wird eingeeengt, mit Ether versetzt und das auskristallisierte Salz abfiltriert und mit Aceton/Methanol gewaschen. Das Salz wird bis zum konstanten Drehwert umkristallisiert aus Methylenchlorid/Methanol. (Die Mutterlaugen werden separat gesammelt, vgl. Beispiel 13). Aus dem Drehwert-konstanten Kristallizat wird durch Zugabe von Eis/konz. Ammoniak-Loesung und Methylenchlorid die Base freigesetzt.

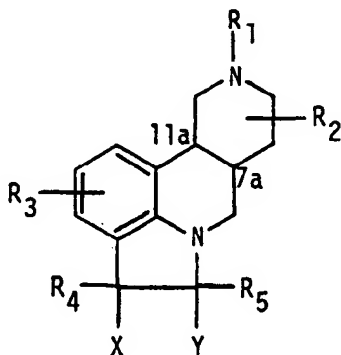
Man erhaelt (-)-cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin vom Schmelzpunkt 99 - 100 ° und dem Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = -50^\circ$  (c = 0,25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**BEISPIEL 13: (+)-cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin**

Herstellung aus (+/-)-cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin (Beispiel 7) oder aus den gesammelten Mutterlaugen der (-)-Enantiomer-Gewinnung unter Verwendung von (+)-Di-O,O'-p-toluyll-D-weinsaeure. Verfahren analog der Herstellung des (-)-Enantiomeren (Beispiel 12). Man erhaelt nach Freisetzung der Base (+)-cis-7a,8,9,10,11,11a-Hexahydro-10-methyl-7H-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin vom Schmelzpunkt 101 - 102 ° (Ether/Hexan) mit dem Drehwert  $[\alpha]_D^{20} = +49^\circ$  (c = 0,25, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>).

**Patentansprüche**

- Ein 4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-indolo[1,7-bc][2,6]-naphthyridin in Form der freien Base oder eines physiologisch verträglichem Säureadditionssalzes.
- Eine Verbindung der Formel I,



I

worin

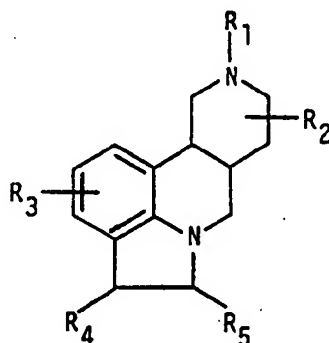
R<sub>1</sub> Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonylalkyl, Arylcarbonylalkyl, Aralkyl oder gegebenenfalls durch Alkyl oder Aryl mono- oder disubstituiertes Carbamoylalkyl bedeutet,

R<sub>2</sub> für eine der unter R<sub>1</sub> angegebenen Bedeutungen steht und zusätzlich Trifluormethyl, Alkoxy oder Alkylthio bedeuten kann,

R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> unabhängig voneinander je Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl bedeuten und

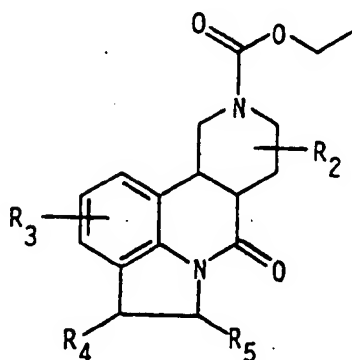
X und Y je für Wasserstoff stehen oder zusammen eine einfache Bindung bilden, in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.

3. Eine Verbindung gemäss Anspruch 2, worin R<sub>1</sub> Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X und Y je Wasserstoff bedeuten.
4. Eine Verbindung gemäss Anspruch 2, worin R<sub>1</sub> Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> je Wasserstoff bedeuten und X und Y zusammen eine einfache Bindung bilden.
5. Das (+)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.
6. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung gemäss Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass man a) zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ia,



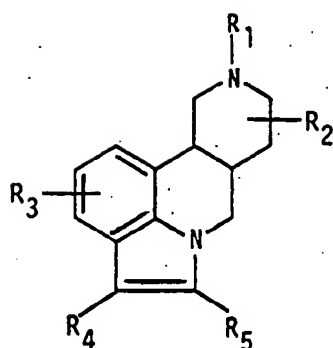
Ia

worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> wie im Anspruch 2 definiert sind, in Verbindungen der Formel II,



II

worin R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> wie im Anspruch 2 definiert sind, die 100-Ethoxycarbonylgruppe unter Reduktion der 7-Oxogruppe durch die Gruppe R<sub>1</sub> ersetzt, oder b) zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ib,



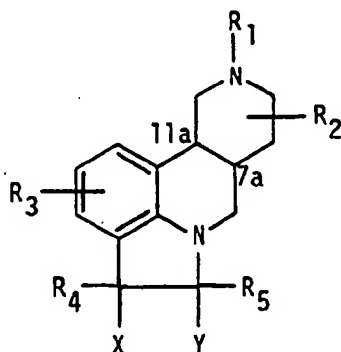
Ib

worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  wie im Anspruch 2 definiert sind, Verbindungen der Formel Ia oxidiert, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Basen oder in Säureadditionssalzform gewinnt.

7. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, in freier oder physiologisch verträglicher Säureadditionssalzform, zur Anwendung als Pharmazeutikum.
8. Eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, in freier oder physiologisch verträglicher Säureadditionssalzform, zur prophylaktischen Behandlung der Migräne oder zur Behandlung von Störungen wie Angst, Depression, Schizophrenie, Autismus, Panikattacken, Zwangskrankheiten, Priapismus, Bulimie und Zuständen mit erhöhtem intracranialen Druck.
9. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, in freier oder physiologisch verträglicher Säureadditionssalzform.
10. Die Anwendung einer Verbindung gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, für die Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung zur prophylaktischen Behandlung der Migräne oder zur Behandlung von Störungen wie Angst, Depression, Schizophrenie, Autismus, Panikattacken, Zwangskrankheiten, Priapismus, Bulimie und Zuständen mit erhöhtem intracranialen Druck.

#### Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : ES, GR

1. Verfahren zur Herstellung einer Verbindung der Formel 1,



I

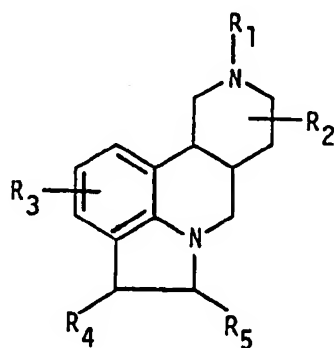
worin

$R_1$  Wasserstoff, Alkyl, Alkylcarbonylalkyl, Arylcarbonylalkyl, Alkyl oder gegebenenfalls durch Alkyl oder Aryl substituiertes Carbamoylalkyl bedeutet,  $R_2$  für eine der unter  $R_1$  angegebenen Bedeutungen steht und zusätzlich Trifluormethyl, Alkoxy oder Alkylthio bedeuten kann,

$R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, Alkyl, Alkoxy, Alkylthio oder Trifluormethyl bedeuten und

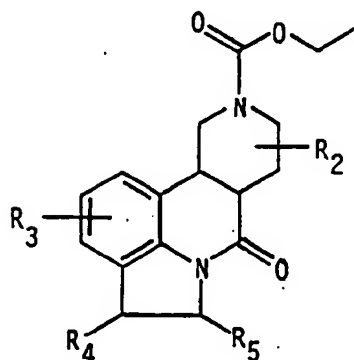
$X$  und  $Y$  je für Wasserstoff stehen oder zusammen eine einfache Bindung bilden, in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes, dadurch gekennzeichnet, dass man

a) zur Herstellung der Verbindung in der Form Ia,



Ia

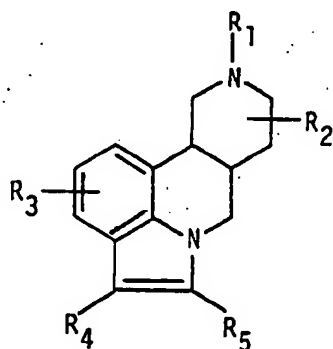
worin  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  obige Bedeutung besitzen, in Verbindungen der Formel II,



II

worin  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  und  $R_5$  obige Bedeutung besitzen, die 10-Ethoxycarbonylgruppe unter Reduktion der 7-Oxogruppe durch die Gruppe  $R_1$  ersetzt, oder

b) zur Herstellung der Verbindungen der Formel Ib,



Ib

worin R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> obige Bedeutung besitzen, Verbindungen der Formel Ia oxidiert, und die erhaltenen Verbindungen der Formel I in Form der freien Basen oder in Säureadditionssalzform gewinnt.

- 5 2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, worin R<sub>1</sub> Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet und R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub>, X und Y je Wasserstoff bedeuten.
3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Verbindungen der Formel I herstellt, worin R<sub>1</sub> Alkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen bedeutet, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und R<sub>5</sub> je Wasserstoff bedeuten und X und Y zusammen eine einfache Bindung bilden.
- 10 4. Verfahren gemäss Anspruch 1, zur Herstellung des (+)-cis-4,5,7a,8,9,10,11,11a-Octahydro-7H-10-methyl-indolo[1,7-bc][2,6]naphthyridin in Form der freien Base oder eines Säureadditionssalzes.
- 15 5. Verfahren zur Herstellung einer pharmazeutischen Zusammensetzung, enthaltend eine Verbindung der Formel I in Form der freien Base oder eines physiologisch verträglichen Säureadditionssalzes, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel I mit einem pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoff vermischt.

20

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 91810667.5
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.)
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 110, Nr. 13, 27. März 1989, Columbus, Ohio, USA C. PAPAGEORGIOU et al. "Acid-catalyzed rearrangements for a diastereoselective entry into a new fused hexacyclic heterocycle: (5RS,7aRS,12RS,14aRS)-4,5,7,7a,11,12,14,14a-octahydro-5,12-dimethyldiindolo(1,7-bc:1',7'-gh)(2,6)naphthyridine" Seite 681, Spalte 2, Zusammenfassung-Nr. 114 711c & Helv. Chim. Acta 1988, 71(5) 1079-83 -----	1,2	C 07 D 471/16 A 61 K 31/47 /(C 07 D 471/16 C 07 D 221:00 C 07 D 221/00 C 07 D 209:00)
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.)
			C 07 D 471/00
Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt.			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 22-10-1991	Prüfer ONDER
<p><b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN</b></p> <p>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze</p> <p>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument &amp; : Mitglied der gleichen Patentfamilie, Übereinstimmendes Dokument</p>			

EPA Form 1503 03 82